

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.01.007
网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201228.0920.010.html(2020-12-29)

泌乳素对肉芽肿性小叶性乳腺炎的促炎作用研究*

袁 帅¹,李 甜¹,唐润薇¹,张 帅²,李超然¹,张卫红^{1△}
(1.上海中医药大学附属曙光医院宝山分院乳腺外科 201900;
2.上海中医药大学附属龙华医院乳腺外科 200032)

[摘要] 目的 探讨肉芽肿性小叶性乳腺炎(GLM)与泌乳素之间的关系并分析泌乳素对 GLM 的促炎作用。方法 纳入 2016 年 6 月至 2018 年 3 月在上海中医药大学附属龙华医院乳腺外科就诊并经病理检查明确诊断为 GLM 的患者 64 例及健康体检女性 30 例,对 GLM 患者与健康人群的泌乳素水平进行比较;观察 GLM 患者的乳头凹陷情况、乳头溢液情况与泌乳素水平间的关系;同时观察 GLM 患者泌乳素水平与患者血清炎症指标间的关系。结果 GLM 患者与健康体检者泌乳素水平比较,差异有统计学意义($W=1\,155,P<0.05$)。GLM 患者血清泌乳素水平与白细胞水平呈正相关($r=0.249,P<0.05$),泌乳素与 IL-6 水平也呈正相关($r=0.274,P<0.05$)。泌乳素水平与患者乳头凹陷无明显相关性($r=-0.159,P=0.211$),泌乳素水平与患者乳头溢液无明显相关性($r=-0.028,P=0.825$)。结论 泌乳素对 GLM 有促炎作用。

[关键词] 肉芽肿性小叶性乳腺炎;泌乳素;致炎作用
[中图法分类号] R737.9 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2021)01-0030-04

Clinical study of inflammation causing effect of prolactin on granulomatous lobular mastitis patients*

YUAN Shuai¹,LI Tian¹,TANG Runwei¹,ZHANG Shuai²,LI Chaoran¹,Zhang Weihong^{1△}
(1.Department of Breast Surgery,Baoshan Branch of Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,Shanghai 201900,China;2.Department of Breast Surgery,Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,Shanghai 200032,China)

[Abstract] Objective To discuss the relationship between the granulomatous lobular mastitis (GLM) and prolactin,and analyze the inflammation causing effect of prolactin on GLM. Methods A total of 64 patients diagnosed with GLM by definite pathological examination from Jun 2016 to March 2018 and 30 healthy people were enrolled. Prolactin level was compared between GLM patients and healthy people. The relationship between nipple depression,nipple discharge and prolactin level in GLM patients were observed. At the same time,the relationship between prolactin level and serum inflammatory markers in GLM patients was observed,and the inflammation causing effect of prolactin in GLM was analyzed. Results The difference of prolactin level between GLM patients and healthy people was statistically significant ($W=1\,155,P<0.05$). Serum prolactin level was positively correlated with leukocyte level in GLM patients ($r=0.249,P<0.05$),it is also positively correlated with IL-6 level ($r=0.274,P<0.05$). Correlation analysis showed that there is no statistical significance between prolactin and nipple depression ($r=-0.159,P=0.211$). Correlation analysis showed that there is no statistical significance between prolactin and nipple discharge ($r=-0.028,P=0.825$). Conclusion Prolactin has a pro-inflammatory effect on GLM.

[Key words] granulomatous lobular mastitis;prolactin;inflaming effect

肉芽肿性小叶性乳腺炎(granulomatous lobular mastitis,GLM),又称肉芽肿性乳腺炎、特发性肉芽肿性小叶性乳腺炎等,是一种未明确致病因素,以乳腺小叶为中心,以肉芽肿为病理特征的慢性炎症性疾病

* 基金项目:上海市卫生健康委员会中医药传承和科技创新项目(ZYCC2019020);上海市宝山区中西医结合医院国自然培育基金项目(GZRPYJJ-201702);上海市宝山区名中医传承工作室(BSMZYGZS-201909)。 作者简介:袁帅(1991—),住院医师,硕士,主要从事中西医结合治疗乳腺疾病的临床治疗工作。 △ 通信作者,E-mail:honggwz1022@sina.com。

病。GLM 在过去是一种罕见病,首次提出于 1972 年,近年来发病率明显增高。在过去的 30 年中,文献报道的大部分 GLM 病例来自发展中国家^[1],特别是地中海地区和亚洲的发展中国家。GLM 隶属于非哺乳期乳腺炎。非哺乳期乳腺炎顾名思义是一组发生在女性非哺乳期的炎症性疾病,包含乳腺导管扩张症、导管周围乳腺炎(又名浆细胞性乳腺炎)、肉芽肿性小叶性乳腺炎^[2]。这几种疾病之间有着相似的临床表现和发病因素,疾病临床表现通常分为肿块期、脓肿期、瘻管期。主要依靠病理诊断来区分这几种相似的疾病。GLM 的病理组织学特征是以小叶为中心的非干酪样肉芽肿,伴有淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞、上皮样细胞、多核巨细胞浸润,或可见微脓肿,肉芽肿中偶见囊泡^[3]。在抗酸染色和细菌培养均为阴性结果的前提下方可诊断。GLM 的治疗目前一般选择性地运用类固醇激素、免疫抑制剂、抗生素、中药或者手术治疗^[4]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2016 年 6 月至 2018 年 3 月在上海中医药大学附属龙华医院乳腺外科就诊且经病理检查明确诊断为 GLM 的患者共 64 例。患者均为女性,平均年龄(32.59±3.57)岁,中位年龄为 32.5 岁,以 31~35 岁多发(占总人数的 53.1%),其次是 26~30 岁(占总人数的 23.5%)。患者末次生产距离发病时间平均(38.16±18.23)个月。其中 89.1% 的患者有哺乳史,平均哺乳时间(8.49±5.86)个月,平均病程(3.21±2.63)个月。

1.2 诊断标准

参照 2012 年中华中医药学会《中医外科常见病诊疗指南》、2016 年中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学组《非哺乳期乳腺炎诊治专家共识》。

1.3 纳入标准

(1)符合 GLM 的诊断标准;(2)年龄 18~50 岁(包含 18、50 岁)的绝经前女性;(3)近半年内未使用激素类制剂;(4)心、肝、肾功能正常;(5)既往无自身免疫性疾病;(6)自愿参加临床试验,并签署知情同意书。

1.4 排除标准

(1)合并炎性乳腺癌、急性乳腺炎等其他手术指征明确的乳腺疾病;(2)合并严重的原发性疾病、影响患者生存的严重疾病或精神上及法律上认定的残疾患者;(3)实验室指标异常:天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血尿素氮(BUN)超过正常值上限 20% 以上,有临床意义的其他实验室指标异常。

1.5 观察指标

主要观察指标为患者发病时的泌乳素水平,泌乳

素与乳头凹陷、乳头溢液之间的关系,泌乳素与炎症指标白细胞、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)之间的关系。

1.6 统计学处理

应用 SPSS21.0 软件进行统计学分析。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用频数、百分比表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GLM 的发病诱因

GLM 发病为多因素作用的结果,其中经常发怒、生气为主要诱因(54.7%),其次是疲劳、熬夜(53.1%),64 例患者中乳头凹陷的患者有 31 例(48.4%),见表 1。

表 1 GLM 发病诱因		
项目	例数(<i>n</i>)	百分比(%)
乳头凹陷	31	48.4
创伤	29	45.3
情绪抑郁	21	32.8
频繁发怒、生气	35	54.7
疲劳、熬夜	34	53.1
过度食用海鲜	7	10.9

2.2 GLM 患者临床症状、体征、泌乳素水平

有超过半数的 GLM 患者泌乳素水平异常(71.9%),接近半数(48.4%)患者体格检查中发现有乳头凹陷的体征,出现乳头溢液的患者 20 例(31.3%),见表 2。

表 2 GLM 患者临床症状、体征、泌乳素水平		
项目	例数(<i>n</i>)	百分比(%)
发热	20	31.3
双下肢结节红斑	15	23.4
乳头凹陷	31	48.4
乳头溢液	20	31.3
泌乳素水平异常	46	71.9

2.3 GLM 患者与健康体检者泌乳素水平的比较

本研究采用 Wilcoxon 符号秩检验进行 GLM 患者与健康体检患者间泌乳素水平的比较,GLM 患者秩均值 51.72,健康体检者秩均值 38.50,差异有统计学意义($W = 1155, P < 0.05$)。

2.4 GLM 患者泌乳素与症状之间的相关性分析

46 例泌乳素异常患者中乳头凹陷 31 例,相关性分析显示泌乳素异常与乳头凹陷无明显相关性($r = -0.159, P = 0.211$)。46 例泌乳素异常患者中乳头溢液 31 例,相关性分析显示泌乳素异常与乳头溢液无明显相关性($r = -0.028, P = 0.825$)。

2.5 泌乳素与炎症指标之间的关系

采用 Spearman 相关性分析对 GLM 患者血清泌乳素水平及血清炎症指标(IL-6、CRP、白细胞)行两两相关性分析显示:GLM 患者泌乳素水平与白细胞水平、IL-6 水平呈正相关,见表 3。

表 3 泌乳素与白细胞、CRP、IL-6 的两两相关性分析(<i>r</i>)				
项目	泌乳素	白细胞	CRP	IL-6
泌乳素	—	0.249	0.167 ^a	0.274
白细胞	—	—	0.461	0.483
CRP	—	0.001	—	0.506
IL-6	—	—	—	—

^a:*P*=0.188,其余均 *P*<0.05。

3 讨 论

3.1 对高泌乳素血症(hyperprolactinemia, HPRL)的认识

泌乳素又名催乳素,是一种多肽蛋白,由垂体前叶的泌乳素细胞合成和分泌,经肝降解、肾脏排泄。泌乳素对乳腺发育、泌乳和卵巢功能、免疫功能等起重要调节作用。HPRL 是指各种原因引起的外周血中泌乳素水平超过正常水平的一种病理状态^[5]。生理状态下,泌乳素在激动、紧张、高蛋白饮食、性交、哺乳、应激、乳房手术等情况下都可能被诱导分泌^[6]。当下丘脑-垂体功能调节失衡时,拮抗泌乳素释放抑制因子、增加泌乳素释放因子,致使泌乳素升高,诱发 HPRL。外源性因素包含精神疾病患者运用三环类抗抑郁药物、五羟色胺受体抑制剂;奥氮平、利培酮、氟哌啶醇;使用避孕药、吗啡及多种内源性阿片肽(β 内啡肽)药物促进泌乳素的分泌;病理性因素包含垂体疾病、下丘脑及垂体柄疾病、原发性或继发性甲状腺功能减退、肝功能不全、肾功能不全等^[7]。HPRL 患者通常会有闭经、不孕、泌乳等临床表现。病理性 HPRL 不仅与生殖系统的疾病有关,而且与自身免疫性疾病和代谢异常等其他疾病有关^[8]。

3.2 GLM 与 HPRL 的关联

GLM 多在生育后 3~5 年发病。本研究显示泌乳素升高的 GLM 患者占入组患者的 71.9%,GLM 患者与健康人群泌乳素水平比较差异有统计学意义(*W*=1 155,*P*<0.05)。

有文献报道因垂体微腺瘤引起 HPRL 的 GLM 患者,在针对性地运用溴隐亭治疗后,其垂体微腺瘤好转的同时,GLM 也逐渐治愈^[9]。另有文献报道了利培酮治疗精神类疾病时引起 HPRL 的 GLM 患者,在调整及更换抗精神疾病用药后,GLM 渐渐治愈,文献中还提到普通人群中 HPRL 的患病率不到 1%,但是长期服用利培酮的人群 HPRL 的患病率高达 88%^[10]。我国非哺乳期乳腺炎的发病率较欧美发达国家高。王永亮等^[11]对 60 例浆细胞性乳腺炎患者治疗前后泌乳素水平的变化进行研究发现,治疗后的泌乳素水平较治疗前显著降低,泌乳素升高可能是疾病

复发的重要原因。因此 GLM 伴有 HPRL 绝非偶然,这解释了为什么国内外很多服用抗精神病药物患者罹患 GLM。由此可见越来越多的证据显示 GLM 与 HPRL 有密切的联系。

3.3 HPRL 在 GLM 发病中的促炎机制

GLM 病理组织学特征是以小叶为中心的非干酪样肉芽肿,部分 GLM 患者伴有四肢结节性红斑或关节炎,且 GLM 对类固醇激素及免疫抑制治疗反应良好,所以目前普遍接受的观点是 GLM 的发生发展和自身免疫相关^[12]。然而 GLM 患者体内未发现相应的特异性抗体,且被认为是针对乳腺组织的局部免疫反应,故 GLM 的发病机制主要被认为是 T 淋巴细胞介导的免疫反应。推测 GLM 的发病机制为乳腺管中保留的或者乳腺导管损伤外溢的富含脂肪或蛋白质的分泌物向小叶结缔组织外溢,引起结缔组织局部炎症反应,淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞及炎症因子浸润,因此泌乳素在很大程度上成为乳腺导管内分泌物聚集的源头^[13]。

泌乳素升高被认为在乳腺纤维囊性病变、乳腺导管扩张及 GLM 的发生发展中起作用。一些自身免疫性疾病例如肉芽肿性甲状腺炎、肉芽肿性皮肤病变、肉芽肿性前列腺炎都与 GLM 有相类似的病理组织基础。研究显示泌乳素与诸多自身免疫性疾病直接相关^[14]。凡是能引起组织和细胞损伤的因子都可以引起炎症,主要是理化因子、生物因子、免疫反应 3 种。除了泌乳素水平升高导致导管中分泌物富集,泌乳素本身也通过其受体在乳腺局部免疫炎症方面发挥作用。

自身免疫性疾病患者中,女性明显多于男性,一般认为女性激素水平对于自身免疫性疾病的发生、发展有重要作用。泌乳素也是一种细胞因子,在人与动物的免疫调节中起到重要作用。文献显示 HPRL 是多种自身免疫性疾病的危险因素,高水平的泌乳素刺激 Th1 和 Th2 介导的自身免疫反应,白细胞介素-1(IL-1)、IL-2、IL-6 等促炎细胞因子可促进泌乳素的分泌^[15]。反之泌乳素也可以诱导许多细胞因子的产生,正是这些细胞因子参与了疾病的发生发展^[16]。IL-6 属于促炎细胞因子,相关文献报道 IL-6 的水平随着炎症的发展而升高,其可以作为非哺乳期乳腺炎发展阶段的判断依据之一^[17]。本研究进行相关性分析显示:GLM 患者泌乳素水平除了和白细胞水平呈正相关以外(*r*=0.249,*P*<0.05),与 IL-6 水平也呈正相关(*r*=0.274,*P*<0.05)。这也说明了在 GLM 患者中,泌乳素与炎症因子之间可能有协同促炎作用。多数编码炎症蛋白的基因表达依赖于核因子 κB(NF-κB),NF-κB 是促炎性免疫反应的重要调节因子,研究显示泌乳素可诱导 NF-κB 的转录^[18]。通过 NF-κB,泌乳素可以触发细胞因子 IL-6、IL-8、IL-1β 等的上调。另有文献报道在 GLM 患者中泌乳素可诱导 NF-κB 信

号通路从而导致促炎因子的分泌,这可能是触发炎症反应并形成乳房肉芽肿的机制^[19]。

综上所述,GLM 可能是一种作用于局部的自身免疫性炎症,泌乳素在炎症的发生发展中起到一定的作用。在追溯 GLM 的病因及 GLM 的治疗过程中应密切并连续观察、监测患者的泌乳素水平。根据患者泌乳素的水平变化运用抗泌乳素药物,以期将疾病发病的源头去除,有利于疾病的治疗。因此,在治疗 GLM 时,不能忽视抗泌乳素制剂的作用。同时建议在诊治 GLM 过程中,如果患者的泌乳素水平升高,切勿忽视各种因素导致的 HPRL 并开展针对性的治疗。期望今后多中心、大样本的临床对照研究进一步证明抗泌乳素在 GLM 治疗中的重要作用。

参考文献

- [1] MARTINEZ R D, SIMON M L, SUELVE P C, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: a systematic review of 3 060 patients[J]. *Breast J*, 2019, 25(6): 1245-1250.
- [2] 周飞, 刘璐, 余之刚. 非哺乳期乳腺炎诊治专家共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(7): 755-758.
- [3] JIANG L, LI X, SUN B, et al. Clinicopathological features of granulomatous lobular mastitis and mammary duct ectasia [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 840-848.
- [4] BRENNAN M E, MORGAN M, HEILAT G B, et al. Granulomatous lobular mastitis: clinical update and case study[J]. *Aust J Gen Pract*, 2020, 49(1/2): 44-47.
- [5] 杨静, 崔俊芳, 兰丽珍. 高泌乳素血症的研究进展[J]. *华西医学*, 2018, 33(5): 509-512.
- [6] LENNARTSSON A, JONSDOTTIR I H. Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women[J]. *Psychoneuroendocrinol*, 2011, 36(10): 1530-1539.
- [7] 王建红, 任毅, 尹建红, 等. 高泌乳素血症临床诊断新进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(2): 230-232.
- [8] WEI Y, ZHOU X, REN L, et al. The prolactin-release inhibitor paeoniflorin suppresses proliferation and induces apoptosis in prolactinoma cells via the mitochondria-dependent pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 5704-5714.
- [9] AGRAWAL A, PABOLU S. A rare case of idiopathic granulomatous mastitis in a nulliparous woman with hyperprolactinemia [J]. *Cureus*, 2019, 11(5): e4680.
- [10] LI J, MCGREGOR H P. Idiopathic granulomatous mastitis associated with hyperprolactinemia: a nonoperative approach [J]. *Breast J*, 2017, 23(6): 742-744.
- [11] 王永亮, 马迎光, 赵斌, 等. 泌乳素水平与浆细胞乳腺炎病灶范围、乳头凹陷程度及复发的相关性分析[J]. *中国实用医刊*, 2019, 46(2): 45-48.
- [12] JACQUIN-PORRETAZ C, DEVALLAND C, DELAPPARENT T, et al. Idiopathic granulomatous mastitis associated with erythema nodosum[J]. *Ann Dermatol Venereol*, 2019, 146(8/9): 571-576.
- [13] 肖敏, 李三荣, 周戌. 特发性肉芽肿性乳腺炎发病的危险因素分析[J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2019, 13(5): 277-280.
- [14] BORBA V V, ZANDMAN-GODDARD G, SHOENFELD Y. Prolactin and autoimmunity: the hormone as an inflammatory cytokine[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019: 101324.
- [15] VIEIRA B V, SHOENFELD Y. Prolactin, autoimmunity, and motherhood: when should women avoid breastfeeding? [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(5): 1263-1270.
- [16] BORBA V V, ZANDMAN-GODDARD G, SHOENFELD Y. Prolactin and autoimmunity[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 73.
- [17] 张超杰, 孔成. 非哺乳期乳腺炎的免疫学研究进展[J]. *大连医科大学学报*, 2014, 36(4): 307-313.
- [18] KALSI A K, HALDER A, JAIN M, et al. Association of raised levels of IL-4 and anti-TPO with hyperprolactinemia[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 81(3): e13085.
- [19] NIKOLAEV A, BLAKE C N, CARLSON D L. Association between hyperprolactinemia and granulomatous mastitis[J]. *Breast J*, 2016, 22(2): 224-231.

(收稿日期: 2020-02-18 修回日期: 2020-08-30)